

LOADED FILTER INDEX CALCULATING METHOD, LOADED FILTER MONITORING METHOD AND APPARATUS, AND BEDSIDE SYSTEM

Publication number: JP2004081833

Publication date: 2004-03-18

Inventor: KURODA YASUHIRO; OKAHISA TOSHIYA; ONISHI YOSHIKI

Applicant: KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV; ASAHI MEDICAL CO

Classification:

- international: **A61M1/02; A61M1/14; A61M1/34; B01D61/14; B01D63/02; B01D65/10; A61M1/02; A61M1/14; A61M1/34; B01D61/14; B01D63/02; B01D65/00; (IPC1-7): A61M1/02; A61M1/14; A61M1/34; B01D61/14; B01D63/02; B01D65/10**

- european:

Application number: JP20030179911 20030624

Priority number(s): JP20030179911 20030624; JP20020187949 20020627

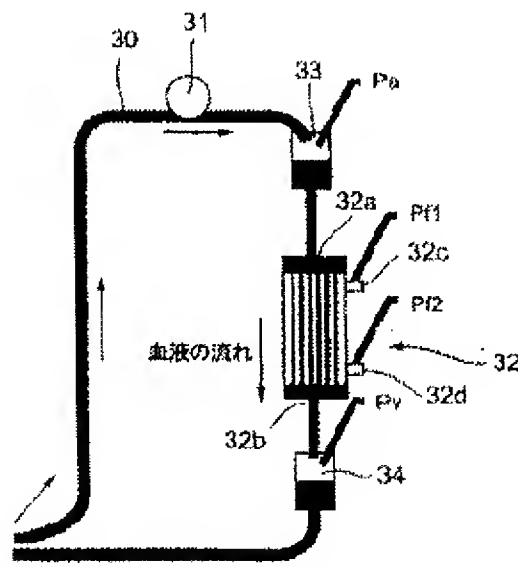
Report a data error here

Abstract of JP2004081833

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for calculating a loaded filter index to monitor the loaded filter accurately and in detail.

SOLUTION: The method comprises a hollow fiber membrane having a blood inlet 32a and a blood outlet 32b to filter blood through for calculating the loaded filter index, wherein at least two pressures selected from the group consisting of a blood inlet pressure P_a , a blood outlet pressure P_v , a blood inlet filter pressure P_{f1} , and a blood outlet filter pressure P_{f2} are measured, and then at least two pieces of information on the measured pressures, a flow rate property, a biological property (such as viscosity), and a filter construct property are used to calculate a longitudinal loaded filter index and/or a lateral loaded filter index.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-81833

(P2004-81833A)

(43) 公開日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 1/02	A 6 1 M 1/02 5 4 0	4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/14	A 6 1 M 1/02 5 5 0	4 D 0 0 6
A 6 1 M 1/34	A 6 1 M 1/02 5 7 5	
B 0 1 D 61/14	A 6 1 M 1/14 5 5 3	
B 0 1 D 63/02	A 6 1 M 1/34 5 0 3	

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-179911 (P2003-179911)
 (22) 出願日 平成15年6月24日 (2003.6.24)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-187949 (P2002-187949)
 (32) 優先日 平成14年6月27日 (2002.6.27)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ
 Koninklijke Philips Electronics N. V.
 オランダ国 5621 ペーアー アイン
 ドーフェン フルーネヴァウツウェッハ
 1
 Groenewoudseweg 1, 5
 621 BA Eindhoven, The Netherlands
 (71) 出願人 000116806
 旭メディカル株式会社
 東京都千代田区神田美土代町9番地1

最終頁に続く

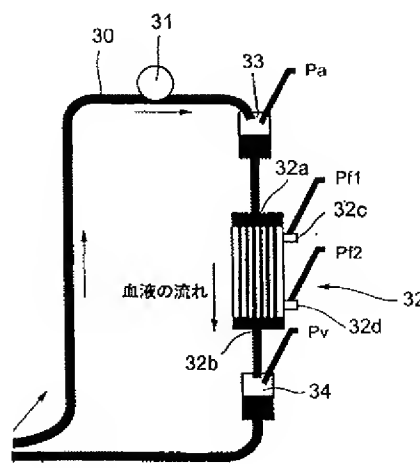
(54) 【発明の名称】 フィルタ目詰まり指数算出方法、フィルタ目詰まり監視方法及び装置、並びにベッドサイドシステム

(57) 【要約】

【課題】 フィルタの目詰まりを正確にかつ詳細にモニタリングするためのフィルタの目詰まり指数を算出すること。

【解決手段】 血液流入部32a及び血液流出部32bを備えた中空糸膜で構成されており、血液を通過させることにより血液をフィルタリングするフィルタの目詰まり指数を算出する方法であって、血液流入部の圧力 P_a 、血液流出部の圧力 P_v 、血液流入部の濾過圧 P_{f1} 、及び血液流出部の濾過圧 P_{f2} からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力を測定し、測定された圧力、流量情報、生体情報（粘度情報など）、フィルタ構造情報の少なくとも2つを用いて、フィルタの縦方向の目詰まり指数及び／又はフィルタの横方向の目詰まり指数を算出する。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液流入部及び血液流出部を備えた中空系膜で構成されており、血液を通過させることにより前記血液をフィルタリングするフィルタの目詰まり指数を算出する方法であって、前記血液流入部の圧力、前記血液流出部の圧力、前記血液流入部の濾過圧、及び前記血液流出部の濾過圧からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力を測定する工程と、測定された圧力を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を示す目詰まり指数及び／又は前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出する工程と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり指数算出方法。

10

【請求項 2】

前記血液の粘度を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項 1 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

【請求項 3】

前記廃液の粘度を用いて前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項 1 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

【請求項 4】

前記フィルタの流量情報及び／又は構造情報を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項 1 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

20

【請求項 5】

前記フィルタの流量情報及び／又は構造情報を用いて前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項 1 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

【請求項 6】

下記式 (1) により前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 $[F (\%)]$ を算出することを特徴とする請求項 2 又は請求項 4 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$F = 100 \{ 1 - [10^{-9} \cdot K \cdot l \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / N / \Delta P_b'] / \pi]^{0.5} / R_0^2 \} \cdots \text{式 (1)}$$

30

ここで、 K は補正係数 (—) を示し、 η_b は血液粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速 (ml/min) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 N は中空系の本数 (—) を示し、 $\Delta P_b'$ は中空系の両端の圧力差 (mmHg) を示し、 l は中空系の有効長 (m) を示し、 R_0 は目詰まりを起していない状態の中空系内腔の半径 (m) を示す。

【請求項 7】

下記式 (2) により前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 $[F (\%)]$ を算出することを特徴とする請求項 2 又は請求項 4 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$F = 100 \{ 1 - [K' \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / \Delta P_b']^{0.5} \} \cdots \text{式 (2)}$$

40

ここで、 K' は補正係数 (—) を示し、 η_b は血液粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速 (ml/min) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 $\Delta P_b'$ は中空系の両端の圧力差 (mmHg) を示す。

【請求項 8】

リアルタイムに前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項 1、請求項 2、請求項 4、請求項 6、又は請求項 7 記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

【請求項 9】

下記式 (3) により前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 $[f (\%)]$ を算出することを特徴とする請求項 3 又は請求

50

項5記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$f = 100 [1 - (10^{-9} \cdot k \cdot \tau \cdot \Delta X \cdot \eta_w \cdot Q_f / r_0^2 / \Lambda_k / \Lambda_m / \Delta P_w')^{0.5}] \dots \text{式(3)}$$

ここで、 k は補正係数(ー)を示し、 τ は曲路率(ー)を示し、 ΔX は膜厚(m)を示し、 η_w はフィルタを通過する廃液の粘度(Pa・sec)を示し、 Q_f は濾過流速(ml/min)を示し、 r_0 は目詰まりを起していない状態での中空系細孔の半径(m)を示し、 $\Delta P_w'$ はフィルタの細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差(mmHg)を示し、 Λ_k はフィルタにおける単位膜面積に対する細孔断面積の割合(ー)を示し、 Λ_m はフィルタにおける膜面積(m²)を示す。

【請求項10】

10

下記式(4)により前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数[f(%)]を算出することを特徴とする請求項3又は請求項5記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$f = 100 [1 - (k' \cdot \eta_w \cdot Q_f / \Delta P_w')^{0.5}] \dots \text{式(4)}$$

ここで、 k' は補正係数(ー)を示し、 η_w はフィルタを通過する廃液の粘度(Pa・sec)を示し、 Q_f は濾過流速(ml/min)を示し、 $\Delta P_w'$ はフィルタの細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差(mmHg)を示す。

【請求項11】

リアルタイムに前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することを特徴とする請求項1、請求項3、請求項5、請求項9、又は請求項10記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

20

【請求項12】

下記式(5)により前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の比で表現する目詰まり指数[S(ー)]を算出することを特徴とする請求項1、請求項2、請求項4、及び請求項8記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$S = [\eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) \cdot \Delta P_{b0}' / \eta_{b0} / (Q_{b0} - Q_{f0} / 2) / \Delta P_{b0}']^{0.5} \dots \text{式(5)}$$

ここで、 η_b は中空系を通過する血液の粘度(Pa・sec)を示し、 η_{b0} はプライミング時のプライミング液の粘度(Pa・sec)を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速(ml/min)を示し、 Q_{b0} はプライミング時にフィルタに流入するプライミング液の流速(ml/min)を示し、 Q_f は濾過流速(ml/min)を示し、 Q_{f0} はプライミング時の濾過流速(ml/min)を示し、 $\Delta P_{b0}'$ は中空系の両端の圧力差(この場合は $P_a - P_v$ に相当)(mmHg)を示し、 $\Delta P_{b0}'$ はプライミング時の中空系両端の圧力差(mmHg)を示す。

30

【請求項13】

下記式(6)により前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数[s(ー)]を算出することを特徴とする請求項1、請求項3、請求項5、及び請求項11記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

$$s = (\eta_w \cdot Q_f \cdot \Delta P_{w0}' / \eta_{w0} / Q_{f0} / \Delta P_w')^{0.5} \dots \text{式(6)}$$

ここで、 η_w は廃液の粘度(Pa・sec)を示し、 η_{w0} はプライミング時の廃液の粘度(Pa・sec)を示し、 Q_f は濾過流速(ml/min)を示し、 Q_{f0} はプライミング時の濾過流速(ml/min)を示し、 $\Delta P_w'$ は中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差(mmHg)を示し、 $\Delta P_{w0}'$ はプライミング時の中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差(mmHg)を示す。

40

【請求項14】

前記フィルタの血液流入部の $\Delta P_w'$ と血液流出部の $\Delta P_w'$ との平均値を $\Delta P_w'$ として用いることを特徴とする請求項1、請求項3、請求項5、請求項11及び請求項13記載のフィルタ目詰まり指数算出方法。

【請求項15】

請求項1から請求項14のいずれか一項に記載のフィルタ目詰まり指数算出方法によりフ

50

フィルタ目詰まり指数を算出する工程と、前記フィルタ目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する工程と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり監視方法。

【請求項16】

請求項1から請求項14のいずれか一項に記載のフィルタ目詰まり指数算出方法によりフィルタ目詰まり指数を算出する手段と、前記フィルタ目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する手段と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり監視装置。

【請求項17】

請求項16記載のフィルタ目詰まり監視装置を備えたことを特徴とするベッドサイドシステム。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血液浄化法において使用されるフィルタの目詰まり指数を算出する方法、その目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する方法及び装置、並びにフィルタの目詰まり指数を監視する装置を備えたベッドサイドシステムに関する。

【0002】

【従来の技術】

血液浄化法は、2つのタイプに大別される。一つのタイプは、フィルタ中空系内を血液が通過する際に、廃液中への除去（透析、濾過）又は膜への吸着により、血中物質の除去を行うタイプであり、例えば、血液透析、血液濾過、血液濾過透析、血漿交換、二重濾過血漿交換、血漿分離などが挙げられる。もう一つのタイプは、吸着材（布、ビーズなど）の間を血液が通過する際に、フィルタ内の吸着材への吸着により、血中物質の除去を行うタイプであり、例えば、血液吸着などが挙げられる。

20

【0003】

血液浄化法においては、血液をフィルタリング処理するフィルタが必要である。血液浄化法施行時には、施行する血液浄化法の種類、患者の病態などによって、膜素材、膜面積、形状の異なった数十種類のフィルタが臨床現場で使用されている。例えば、膜面積の大きいフィルタを用いると、物質除去能は向上するが、体外（フィルタ内）へ保持される血液量が増加し、血圧低下をきたす危険性が増加するため、体格や病態に応じたフィルタの選択が必要になる。また、種類（製造企業、型番）の異なった血液浄化装置や血液浄化回路

30

【0004】

血液浄化法試行中のフィルタの目詰まりは、安全性や経済性の点から問題が生じる可能性があることから、医療現場では、抗凝固剤を用いたり、流速を調整することにより目詰まりを防止することなどが行われている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

この抗凝固剤を過剰に投与してフィルタの目詰まりを防止しようとする、重篤な出血性合併症（脳出血など）をきたす危険性が生じる場合もあり得るだけでなく、抗凝固剤は高価であるため、経済性の点からも問題となる。したがって、フィルタの目詰まりを早期に発見し、抗凝固剤の投与量を適切に調整したり、流速を調整することにより、目詰まりの進展を防ぐことが望ましい。しかしながら、フィルタの目詰まりの程度を正確に把握することは困難である。

40

【0006】

現在、フィルタの目詰まりは、圧指標のみでモニタリングされ、その推移を観察することにより、経験的に目詰まりの程度を推測している。しかし、圧指標のみによるモニタリングでは、使用するフィルタ、血液浄化装置、血液浄化回路のいずれかの種類が変わったり、血液浄化法試行中に流量設定を変えることにより、さらに、血液や廃液の粘度が変化することによって、フィルタの目詰まりの程度は同じでも圧の測定値が変化してしまう。このため、圧指標のみでは、様々な条件（フィルタの種類、血液浄化装置の種類、血液浄化

50

回路の種類、流量設定、血液や廃液の粘度)で行われる血液浄化法のフィルタの目詰まり状況を正確に評価し、比較検討することは不可能であった。

【0007】

また、血液透析や血液濾過透析などにおいては、フィルタの血液流出部付近においては、透析液中に含まれる物質が血液中に混入する、いわゆる逆濾過現象 (back filtration) が起こる場合があることが知られている。この逆濾過現象には、フィルタの目詰まりを防止する働きもある。しかし、フィルタの1箇所では計測した濾過圧を用いるだけでは、逆濾過現象の生じているフィルタの目詰まり状況を正確に評価することは困難である。

【0008】

本発明はかかる点に鑑みてなされたものであり、種類の異なったフィルタ、血液浄化装置、血液浄化回路を用いて、様々な流量設定での、各種病態の患者に対して行う血液浄化療法時のフィルタの目詰まりを、逆濾過現象も含めて、正確にかつ詳細にモニタリングするための、フィルタの目詰まり指数を算出する方法、その目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する方法及び装置、並びにフィルタの目詰まり指数を監視する装置を備えたベッドサイドシステムを提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明は、血液流入部及び血液流出部を備えた中空糸膜で構成されており、血液を通過させることにより前記血液をフィルタリングするフィルタの目詰まり指数を算出する方法であって、

前記血液流入部の圧力、前記血液流出部の圧力、前記血液流入部の濾過圧、及び前記血液流出部の濾過圧からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力を測定する工程と、測定された圧力を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下を示す目詰まり指数及び／又は前記フィルタの濾過のし易さの低下を示す目詰まり指数を算出する工程と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり指数算出方法を提供する。

【0010】

本発明においては、流量情報、測定された圧指標、生体情報(粘度情報)、及びフィルタ構造情報の少なくとも2つを統合し、さらにプライミング(回路をつないで生理食塩水などのプライミング液で回路を洗浄する作業:臨床使用する前の準備段階)時及び／又は血液浄化法開始後のある時点の圧指標、粘度情報、及び流量情報から算出される補正係数を求めることにより、圧指標に影響を及ぼす要因(フィルタ構造、血液浄化装置、血液浄化回路、流量、生体因子)に関係なく、フィルタの目詰まりを監視することが可能となる。

【0011】

この方法によれば、フィルタの目詰まりを早期に発見し、抗凝固剤の投与量を過剰になることなく適切に調整し、流速設定を変更することができ、これによりフィルタの目詰まりの進展を防ぐことが可能となる。また、逆濾過現象を把握することにより、各フィルタの逆濾過現象を考慮した流速設定を行うことも可能となる。

【0012】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、前記血液の粘度を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下を示す目詰まり指数を算出することが好ましい。これにより、フィルタの血液の流れ易さの低下を示す目詰まりの程度を正確に評価することができる。

【0013】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、前記フィルタの流量情報及び／又は構造情報を用いて前記フィルタの血液の流れ易さの低下を示す目詰まり指数を算出することが好ましい。これにより、フィルタの血液の流れ易さの低下を示す目詰まりの程度を正確に評価することができる。

【0014】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式(1)によりフィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空糸内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 $[F (\%$

10

20

30

40

50

)] を算出することが好ましい。

$$F = 100 \{ 1 - [10^{-9} \cdot K \cdot l \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / N / \Delta P_b' / \pi]^{0.5} / R_0^2 \} \cdots \text{式 (1)}$$

ここで、 K は補正係数 (—) を示し、 η_b は血液粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速 (ml/min) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 N は中空系の本数 (—) を示し、 $\Delta P_b'$ は中空系の両端の圧力差 (mmHg) を示し、 l は中空系の有効長 (m) を示し、 R_0 は目詰まりを起していない状態の中空系内腔の半径 (m) を示す。

【0015】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式 (2) によりフィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 [F (%)] を算出することが好ましい。

$$F = 100 \{ 1 - [K' \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / \Delta P_b']^{0.5} \} \cdots \text{式 (2)}$$

ここで、 K' は補正係数 (—) を示し、 η_b は血液粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速 (ml/min) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 $\Delta P_b'$ は中空系の両端の圧力差 (mmHg) を示す。

【0016】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、リアルタイムに前記フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数を算出することが望ましい。

【0017】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、廃液の粘度を用いて前記フィルタの濾過のし易さの低下を示す目詰まり指数を算出することが望ましい。

【0018】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、前記フィルタの流量情報及び／又は構造情報を用いて前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することが好ましい。これにより、フィルタの濾過のし易さの低下を示す目詰まりの程度を正確に評価することができる。

【0019】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式 (3) によりフィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 [f (%)] を算出することが好ましい。

$$f = 100 [1 - (10^{-9} \cdot k \cdot \tau \cdot \Delta X \cdot \eta_w \cdot Q_f / r_0^2 / A_k / A_m / \Delta P_w')^{0.5}] \cdots \text{式 (3)}$$

ここで、 k は補正係数 (—) を示し、 τ は曲路率 (—) を示し、 ΔX は膜厚 (m) を示し、 η_w はフィルタを通過する廃液の粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 r_0 は目詰まりを起していない状態での中空系細孔の半径 (m) を示し、 $\Delta P_w'$ はフィルタの細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差 (mmHg) を示し、 A_k はフィルタにおける単位膜面積に対する細孔断面積の割合 (—) を示し、 A_m はフィルタにおける膜面積 (m²) を示す。

【0020】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式 (4) によりフィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 [f (%)] を算出することが好ましい。

$$f = 100 [1 - (k' \cdot \eta_w \cdot Q_f / \Delta P_w')^{0.5}] \cdots \text{式 (4)}$$

ここで、 k' は補正係数 (—) を示し、 η_w はフィルタを通過する廃液の粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 $\Delta P_w'$ はフィルタの細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差 (mmHg) を示す。

【0021】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、リアルタイムに前記フィルタの濾過

10

20

30

40

50

のし易さの低下の程度を示す目詰まり指数を算出することが望ましい。

【0022】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式(5)によりフィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の比で表現する目詰まり指数[S(ー)]を算出することが好ましい。

$$S = [\eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) \cdot \Delta P_{b0}'] / \eta_{b0} / (Q_{b0} - Q_{f0} / 2) / \Delta P_{b0}' \quad \cdots \text{式(5)}$$

ここで、 η_b は中空系を通過する血液の粘度 (Pa・sec) を示し、 η_{b0} はプライミング時のプライミング液の粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_b はフィルタに流入する血液の流速 (ml/min) を示し、 Q_{b0} はプライミング時にフィルタに流入するプライミング液の流速 (ml/min) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 Q_{f0} はプライミング時の濾過流速 (ml/min) を示し、 $\Delta P_{b0}'$ は中空系の両端の圧力差 (この場合は $P_a - P_v$ に相当) (mmHg) を示し、 ΔP_{b0} はプライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg) を示す。なお、 η_{b0} 、 Q_{b0} 、 Q_{f0} 、 $\Delta P_{b0}'$ はプライミング時以外にも、血液浄化法開始後のある時点での各々の値 (中空系を通過する血液の粘度、フィルタに流入する血液の流速、濾過流速、中空系の両端の圧力差) を用いてもよい。

【0023】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、下記式(6)により前記フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数[s(ー)]を算出することが好ましい。

$$s = (\eta_w \cdot Q_f \cdot \Delta P_{w0}') / \eta_{w0} / Q_{f0} / \Delta P_{w0}' \quad \cdots \text{式(6)}$$

ここで、 η_w は廃液の粘度 (Pa・sec) を示し、 η_{w0} はプライミング時の廃液の粘度 (Pa・sec) を示し、 Q_f は濾過流速 (ml/min) を示し、 Q_{f0} はプライミング時の濾過流速 (ml/min) を示し、 $\Delta P_{w0}'$ は中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差 (mmHg) を示し、 ΔP_{w0} はプライミング時の中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差 (mmHg) を示す。なお、 η_{w0} 、 Q_{f0} 、 $\Delta P_{w0}'$ はプライミング時以外にも、血液浄化法開始後のある時点での各々の値 (廃液の粘度、濾過流速、中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差) を用いてもよい。

【0024】

フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の比で表現する目詰まり指数[S(ー)]やフィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数[s(ー)]を算出することにより、フィルタの目詰まり指数の算出式の補正係数に含まれる誤差の影響をなくし、より正確に、圧指標に影響を及ぼす要因(フィルタ構造、血液浄化装置、血液浄化回路、流量、生体因子など)に関係なく、フィルタの目詰まりを監視することが可能となる。

【0025】

本発明のフィルタ目詰まり指数算出方法においては、フィルタの血液流入部の $\Delta P_w'$ と血液流出部の $\Delta P_w'$ との平均値を $\Delta P_w'$ として用いることが望ましい。

【0026】

また、本発明は、上記フィルタ目詰まり指数算出方法によりフィルタ目詰まり指数を算出する工程と、前記フィルタ目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する工程と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり監視方法を提供する。

【0027】

また、本発明は、上記フィルタ目詰まり指数算出方法によりフィルタ目詰まり指数を算出する手段と、前記フィルタ目詰まり指数に基づいてフィルタの目詰まりを監視する手段と、を具備することを特徴とするフィルタ目詰まり監視装置を提供する。

【0028】

また、本発明は、上記フィルタ目詰まり監視装置を備えたことを特徴とするベッドサイドシステムを提供する。

10

20

30

40

【0029】

【発明の実施の形態】

本発明者らは、フィルタの目詰まりの態様には、フィルタの血液の流れ易さの低下を示す（縦方向）の目詰まりとフィルタの濾過のし易さの低下を示す（横方向）の目詰まりがあることに着目し、それぞれの目詰まりの態様毎の目詰まりと圧との関係に基づいて目詰まり指数を算出することにより、正確にフィルタの目詰まりを監視することができることを見出し本発明をするに至った。

【0030】

すなわち、本発明の骨子は、フィルタの血液流入部の圧力、フィルタの血液流出部の圧力、血液流入部の濾過圧、及び血液流出部の濾過圧からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力を測定し、測定された圧力を用いて縦方向と横方向のフィルタの目詰まり指数を個々に算出することである。これにより、フィルタの目詰まりを早期に発見し、過剰になることなく抗凝固剤の投与量を適切に調整し、血液の流速の設定を変更して、フィルタの目詰まりの進展を防ぐことが可能となる。

【0031】

また、流量情報、測定された圧指標、生体情報（粘度情報など）、及びフィルタ構造情報の少なくとも2つを統合し、さらにプライミング（回路をつないで生理食塩水などのプライミング液で回路を洗浄する作業：臨床使用する前の準備段階）時及び／又は血液浄化法開始後のある時点の圧指標、粘度情報、及び流量情報から算出される補正係数を求めることにより、フィルタの目詰まり指数を算出する。これにより、圧指標に影響を及ぼす要因（フィルタ構造、血液浄化装置、血液浄化回路、流量、生体因子）に関係なく、フィルタの目詰まりを監視することが可能となる。

【0032】

以下、本発明の実施の形態について、添付図面を参照して詳細に説明する。

まず、フィルタの目詰まりの態様について図1を用いて説明する。血液浄化に用いるフィルタ1は、図1(a)に示すように、筐体10内部に配設された数千から1万本程度の中空系11により構成され、各中空系11の有効長は約150～250mmであり、湿潤時の内腔径は約200 μ mである。このフィルタ1には、血液などの体液を循環する循環路2が接続されている。また、図1(b)に示すように、中空系11の側面には、直径数百ナノメートルの多数の細孔12が形成されている。このような中空系の血液浄化における目詰まりは、中空系内腔の目詰まり（血液の流れ易さの低下をきたす目詰まり：縦方向の目詰まり）と中空系膜の細孔の目詰まり（濾過のし易さの低下をきたす目詰まり：横方向の目詰まり）との2つのタイプに大別することができる。

【0033】

血液浄化法における中空系の目詰まりは、その原因として、1)蛋白質の膜表面や膜内部への吸着、2)フィブリンの膜表面への粘着・重積、3)血小板の膜表面への粘着・重積、4)白血球の膜表面への粘着、5)赤血球の膜表面への付着、6)薬剤の膜表面や膜内部への付着などが考えられている。

【0034】

中空系の膜表面に物質が付着すると、図2に示すように、中空系11の中空系膜111の細孔112の目詰まり（横方向の目詰まり）Aを起こすだけでなく、中空系内腔113の狭窄による中空系内腔113の目詰まり（縦方向の目詰まり）Bを同時に起こす。中空系内腔113の目詰まり（縦方向の目詰まり）Bは、中空系膜111表面への物質（例えば、蛋白質、フィブリン、血小板、血球成分、薬剤など）114の付着のみにより生じるが、中空系膜111の細孔112の目詰まり（横方向の目詰まり）Aは、中空系膜111表面だけでなく中空系膜111の細孔112内部への物質114の付着によっても生じる。なお、中空系外側には、廃液（濾液、透析液）が存在する。

【0035】

中空系内腔の目詰まり（縦方向の目詰まり）Bが生じると、目詰まりが生じた中空系内の血液の流速の低下を招き、拡散による物質除去能の低下を招く。また、血液の流速の低下

は、膜への物質の付着を容易とし、より目詰まりを起こし易くする。完全な内腔の閉塞は、閉塞部から出口側の中空系の物質除去が不可能となるだけでなく、血液浄化終了時にフィルタ内に血液の残存（残血）を生ずることになり、患者の失血につながる可能性がある。

【0036】

中空系膜の細孔の目詰まり（横方向の目詰まり）Aは、物質除去能（クリアランス）の低下を招き、さらには大きさが細孔の径よりも大きくて細孔を通過しない血球成分を強い陰圧により吸着し、血球の破壊（溶血など）を引き起こす危険性がある。濾過のし易さとは、フィルタを通過する濾液の廃液側への通り易さをいい、フィルタの目詰まり指数「が増加すると低下し、フィルタの目詰まり指数sが減少すると低下する。

10

【0037】

これらの膜の目詰まりの部位及びその程度は、1）フィルタの種類、流速設定、抗凝固剤の種類・投与量、置換液・透析液の種類などの血液浄化法の施行条件、2）患者の病態、3）輸血、薬剤、処置などの治療条件などによって決まる。ここで、中空系膜表面への物質の付着は、縦方向の目詰まり及び横方向の目詰まりに関与し、中空系膜の細孔内部への物質の付着は、横方向の目詰まりに関与する。

【0038】

このフィルタの目詰まりの程度を検出する方法としては、フィルタ内及び／又は血液浄化回路内の圧を測定し、その圧の情報に基づいてフィルタ目詰まり指数を算出する方法が挙げられる。本実施の形態においては、血液ロータリーポンプとフィルタとの間に位置する血液流入部ドリップチャンバで測定された圧（血液流入部圧（動脈圧： P_a ））、フィルタ後段に位置する血液流出部ドリップチャンバで測定された圧（血液流出部圧（静脈圧： P_v ））、フィルタの血液流入部側の中空系の外側部で測定された圧（血液流入部の濾過圧： P_{f1} ）、及び血液流出部側の中空系の外側部で測定された圧（血液流出部の濾過圧： P_{f2} ）を用い、さらに他の情報〔流速情報、生体情報（粘度情報など）、及びフィルタの構造情報（膜素材、中空系径、中空系有効長、膜面積、膜厚、開孔率、曲路率、細孔径など）の少なくとも2つ〕を用いて縦方向及び横方向のフィルタ目詰まり指数をそれぞれ算出する。

20

【0039】

本発明におけるフィルタの目詰まり指数は、後述するように、ハーゲン・ポアズイユ（Hagen-Poiseuille）の法則に基づいて求められる。しかしながら、フィルタ目詰まり指数を計算する際にハーゲン・ポアズイユの法則式に代入するフィルタの構造情報は一般値であり、実際に使用するフィルタの構造情報との間には誤差がある。さらに、圧測定時の誤差（血液浄化回路の圧損など）、生体情報の誤差（近似式で求めた場合）を補正した式で目詰まり指数を求める必要がある。

30

【0040】

このため、本発明においては、より正確にフィルタの目詰まり状況を評価するために、補正係数（ K 、 K' 、 k 、 k' ）を入れた式によって目詰まり指数（ F 、 f ）を計算し、さらに、比を表した目詰まり指数（ S 、 s ）を計算した。

【0041】

縦方向の目詰まり指数を算出する場合、補正係数、血液の流速、圧情報（血液流入部圧と血液流出部圧との間の圧力差）、生体情報（血液粘度など）、及びフィルタの構造情報（中空系の本数、目詰まりを起していない状態の中空系内腔の半径など）の少なくとも2つを用いて目詰まり指数を算出する。この場合、血液粘度は、次の方法のいずれかで求めることができる。

40

（1）クリットラインモニタで連続的に計測したヘマトクリット値（ H_t ）又は実測したヘマトクリット値と実測した血中蛋白濃度（ TP ）とから近似

（2）クリットラインモニタで連続的に計測したヘマトクリット値又は実測したヘマトクリット値のみから近似

（3）粘度計により実測

50

【0042】

圧力差 $P_a - P_v$ は、 P_a 及び P_v の実測値から連続的に算出でき、血液の流速は設定値であるので、血液粘度を連続的クリットラインモニタで連続的に計測したヘマトクリット値又は実測したヘマトクリット値から近似することにより、リアルタイムに縦方向の目詰まり指数を算出することが可能となる。

【0043】

横方向の目詰まり指数を算出する場合、補正係数、濾過の流速、圧情報〔濾過に寄与する圧力を意味する膜間圧差であるTMP (trans membrane pressure)〕、生体情報(廃液粘度など)、及びフィルタの構造情報(目詰まりを起していない状態の中空糸細孔の半径、曲路率、膜厚など)の少なくとも2つを用いて目詰まり指数を算出する。この場合、廃液粘度は実測により求められる。TMPは、次の方法のいずれかで求めることができる。

10

(1) 血液流入部圧 P_a 、血液流出部圧 P_v 、血液流入部の濾過圧 P_{f1} 、及び血液流出部の濾過圧 P_{f2} を実測により連続的に求めて、その実測値を用いて算出

(2) P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、及び P_{f2} の実測値と、膠質浸透圧計で実測した血液膠質浸透圧と、Stavermanの反発係数とから算出

(3) P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、及び P_{f2} の実測値と、臨床検査から得られた $Alb \cdot G1$ で近似した血液膠質浸透圧と、Stavermanの反発係数とから算出

(4) P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、及び P_{f2} の実測値と、膠質浸透圧計で実測した血液膠質浸透圧及び廃液浸透圧とから算出

20

【0044】

このように、圧情報と浸透圧情報とを組み合わせることにより、血液透析の逆濾過現象を把握することが可能となり、より正確に横方向の目詰まりを把握することができる。

【0045】

次に、 P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、及び P_{f2} の測定部位について説明する。 P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、及び P_{f2} は、図3に示す部位において測定される。図3において、血液の流れる循環路30には、ロータリーポンプ31が接続されている。このロータリーポンプ31は血液(体液)を体外の循環路30で循環させる。また、循環路30には、血液を濾過するフィルタ32が配設されている。このフィルタ32には、血液流入部32a及び血液流出部32bが設けられており、透析液及び廃液の出入り口となる血液流入部のカプラ32c及び血液流出部のカプラ32dが設けられている。カプラ32c、32dには、それぞれチューブ(図示せず)が接続されており、そのチューブ内の圧がそれぞれ血液流入部の濾過圧(P_{f1})、血液流出部の濾過圧(P_{f2})となる。

30

【0046】

さらに、循環路30におけるフィルタ32の前段には、血液流入部ドリップチャンバ33が配設されている。また、循環路30におけるフィルタ32の後段には、血液流出部ドリップチャンバ34が配設されている。本実施の形態においては、フィルタ32の血液流入部32a及び血液流出部32bのそれぞれの圧力 P_a 、 P_v は、血液流入部ドリップチャンバ33及び血液流出部ドリップチャンバ34において測定するが、フィルタ32の血液流入部32a及び血液流出部32bのそれぞれの圧力が測定できれば、血液流入部ドリップチャンバ33及び血液流出部ドリップチャンバ34以外の部位において測定しても良い。

40

【0047】

このような構成において、血液流入部ドリップチャンバ33において血液流入部圧(動脈圧: P_a)を測定し、血液流出部ドリップチャンバ34において血液流出部圧(静脈圧: P_v)を測定し、血液流入部のカプラ32cに接続したチューブで血液流入部の濾過圧(P_{f1})を測定し、血液流出部のカプラ32dに接続したチューブで血液流出部の濾過圧(P_{f2})を測定する。なお、それぞれの部位における圧の測定の方法については、通常フィルタ目詰まり検出における圧の測定の方法と同じである。

【0048】

50

次に、上記のようにして測定した圧の情報と流量情報、生体情報（粘度情報、浸透圧情報など）、及びフィルタ構造情報の少なくとも2つを用いてフィルタ目詰まり指数を算出する。なお、血液粘度を規定するヘマトクリット値は、連続的クリットラインモニタを用いて連続的に収集することが可能である。連続的クリットラインモニタについては、特願2000-397609に記載されている。この内容もすべてここに含めておく。このように、圧情報、流速情報（血流、濾過）、生体情報（粘度情報、浸透圧情報など）、及びフィルタ構造情報の少なくとも2つを組み合わせることでフィルタ目詰まり指数を求めることにより、より正確に目詰まりを把握することができる。

【0049】

（フィルタの縦方向の目詰まり指数〔F（％）〕の算出）

10

血液流入部圧（動脈圧： P_a ）と血液流出部圧（静脈圧： P_v ）との差圧 $P_a - P_v$ （図4におけるa）は、フィルタの中空系の目詰まり（縦方向の目詰まり）を表現する指標の一つである。公知の迷宮細孔理論によると、フィルタの中空系内を流体が層流で流れる場合には、ハーゲン・ポアズイユの法則より、 P_a 、 P_v は、血液流速 Q_b 、血液粘度 η_b によって規定される。そのため、 P_a 、 P_v からフィルタの中空系の目詰まり（縦方向の目詰まり）を正確に評価するには、血液粘度 η_b を測定する必要がある。

【0050】

血液粘度は、血液のヘマトクリット値及び／又は血中蛋白濃度により近似的に計算できる。ヘマトクリット値は、血液検査によって測定可能であるが、血液浄化を行う際には、除水の施行や置換液の投与に伴い、ヘマトクリット値が変化する。しかしながら、血液浄化療法を施行中には、連続的クリットラインモニタにより、非観血的に、リアルタイムに、連続的に、自動的に、ヘマトクリット値の情報を収集することが可能である。したがって、このようにして近似計算して得られた血液粘度の情報をフィルタ目詰まり指数の算出に使用することも可能である。

20

【0051】

公知の迷宮細孔理論によると、フィルタの中空系内を流体が層流で流れる場合には、ハーゲン・ポアズイユの法則式（式（7））が次式のごとく成り立つ。

$$Q = \pi \cdot R^4 \cdot \Delta P_b / 8 \eta_b l \quad \dots \text{式 (7)}$$

$$A = \pi \cdot R^2 \quad \dots \text{式 (8)}$$

$$Q = (Q_b - Q_f / 2) / N / (6 \cdot 10^7) \quad \dots \text{式 (9)}$$

30

$$\Delta P_b = 133.3 \cdot \Delta P_b' \quad \dots \text{式 (10)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q ：中空系内を通過する血液の流速（ m^3 / sec ）

Q_b ：フィルタに流入する血液の流速（ ml / min ）

Q_f ：濾過流速（ ml / min ）

R ：中空系内腔の半径（ m ）

N ：中空系の本数（—）

l ：中空系の有効長（ m ）

ΔP_b ：中空系の両端の圧力差（この場合は $P_a - P_v$ に相当）（ Pa ）

$\Delta P_b'$ ：中空系の両端の圧力差（この場合は $P_a - P_v$ に相当）（ mmHg ）

40

η_b ：中空系を通過する血液の粘度（ $\text{Pa} \cdot \text{sec}$ ）

A ：中空系内腔の断面積（ m^2 ）

【0052】

上記式（7）から（10）より、中空系内腔の断面積 A （ m^2 ）は、次式（11）により計算できる。

$$A = [10^{-9} \cdot \pi \cdot l \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / N / \Delta P_b']^{0.5} \quad \dots \text{式 (11)}$$

【0053】

上記式（11）より、目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の断面積 A_0 （ m^2 ）

50

は、次式 (12) により計算できる。

$$A_0 = [10^{-9} \cdot \pi \cdot l \cdot \eta_{b0} \cdot (Q_{b0} - Q_{f0} / 2) / N / \Delta P_{b0}'] / 0.5$$

…式 (12)

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q_{b0} : プライミング時の中空系内を流れるプライミング液の流速 (ml/min)

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

N : 中空系の本数 (—)

l : 中空系の有効長 (m)

$\Delta P_{b0}'$: プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

η_{b0} : プライミング液の粘度 (Pa·sec)

A_0 : 目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の断面積 (m^2)

【0054】

また、目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の断面積 A_0' (m^2) は、次式 (13) によっても計算できる。

$$A_0' = \pi \cdot R_0^2 \quad \text{…式 (13)}$$

ここで、 R_0 は目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の半径 (m) を示す。

【0055】

上記式 (12) と (13) で計算した A_0 (m^2) と A_0' (m^2) とは理論上は一致するはずであるが、フィルタの一般的な構造情報と実際に使用するフィルタの構造情報との間の誤差、圧測定時の誤差 (血液浄化回路の圧損など)、生体情報の誤差 (近似式で求めた場合) などの影響で、実際は一致しない。このため、次式 (14) で示す補正係数 K (—) を設定する必要がある。

$$A_0' = K^{0.5} \cdot A_0 \quad \text{…式 (14)}$$

【0056】

ここで、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 F (%) は、次式 (15) により計算できる。

$$F = 100 (1 - A / A_0) \quad \text{…式 (15)}$$

【0057】

上記式 (14)、(15) より、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 F (%) は、次式 (16) により計算できる。

$$F = 100 (1 - K^{0.5} \cdot A / A_0') \quad \text{…式 (16)}$$

【0058】

上記式 (11)、(13)、(16) より、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 F (%) は、次式 (1) により計算できる。

$$F = 100 \{ 1 - [10^{-9} \cdot K \cdot l \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / N / \Delta P_b' / \pi]^{0.5} / R_0^2 \} \quad \text{…式 (1)}$$

【0059】

上記式 (12) から (14) より、上記式 (1) の補正係数 K (—) は、次式 (17) により計算できる。

$$K = 10^9 \cdot \pi \cdot R_0^4 \cdot N \cdot \Delta P_{b0}' / l / \eta_{b0} / (Q_{b0} - Q_{f0} / 2)$$

…式 (17)

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q_{b0} : プライミング時の中空系内を流れるプライミング液の流速 (ml/min)

10

20

30

40

50

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

R_0 : 目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の半径 (m)

N : 中空系の本数 (-)

l : 中空系の有効長 (m)

$\Delta P_{b0}'$: プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

η_{b0} : プライミング液の粘度 (Pa·sec)

【0060】

上記式(1)には、フィルタの構造情報のパラメータ(目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の半径、中空系の本数、中空系の有効長)を含むため、フィルタの構造情報がない場合には、目詰まり指数を計算できない。そこで、次式(18)によって計算される補正係数 K' (-)を設定することにより、次式(18)と上記式(1)より、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 F (%)は、フィルタの構造情報のパラメータを含まない次式(2)により計算できる。

10

$$K' = 10^{-9} \cdot K \cdot l / N / \Delta P_{b0}' / \pi / R_0^4 \quad \dots \text{式(18)}$$

$$F = 100 \{ 1 - [K' \cdot \eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) / \Delta P_{b0}']^{0.5} \} \quad \dots \text{式(2)}$$

【0061】

上記式(17)、(18)より、上記式(2)の補正係数 K' (-)は、次式(19)により計算できる。

$$K' = \Delta P_{b0}' / \eta_{b0} / (Q_{b0} - Q_{f0} / 2) \quad \dots \text{式(19)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

20

Q_{b0} : プライミング時の中空系内を流れるプライミング液の流速 (ml/min)

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

$\Delta P_{b0}'$: プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

【0062】

また、中空系を通過する血液の粘度 η_b (Pa·sec)は、以下の式(20)によって近似計算できる。

$$\ln \eta_b = 10^{-2} \cdot Ht \cdot (-0.23 \cdot TP + 3.675) + (0.059 \cdot TP - 0.354) \quad \dots \text{式(20)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

30

Ht : ヘマトクリット値 (%)

TP : 血中蛋白濃度 (g/dl)

【0063】

上記式(1)、(20)より、フィルタの縦方向の目詰まり指数 F (%)は、次式(1')により計算できる。ここで、フィルタの縦方向の目詰まり指数 F とは、目詰まりを起こしていない状態のフィルタの中空系内腔の断面積に対する、中空系内腔の中で血液が流れる部分の断面積の割合を意味する。

$$F = 100 [1 - \{10^{-9} \cdot K \cdot l \cdot \exp [10^{-2} \cdot Ht (-0.23 \cdot TP + 3.675) + (0.059 \cdot TP - 0.354)] \cdot (Q_b - Q_f / 2) / N / \Delta P_{b0}' / \pi\}^{0.5} / R_0^2]$$

40

…式(1')

ここで、 K は上記式(17)により計算される補正係数(-)を示す。

【0064】

上記式(2)、(20)より、フィルタの縦方向の目詰まり指数 F (%)は、次式(2')により計算できる。

$$F = 100 [1 - \{K' \cdot \exp [10^{-2} \cdot Ht (-0.23 \cdot TP + 3.675) + (0.059 \cdot TP - 0.354)] \cdot (Q_b - Q_f / 2) / \Delta P_b' \} 0.5]$$

…式 (2')

ここで、 K' は上記式 (19) により計算される補正係数 (ー) を示す。

【0065】

さらに、縦方向の目詰まり指数 F の単位時間当たりの変化率 ΔF (%/min) は次式 (21) により計算できる。

$$\Delta F = dF / dt \quad \text{…式 (21)}$$

ここで、 t は時間 (min) である。

【0066】

(フィルタの縦方向の目詰まり指数 [S (ー)] の算出)

上記式 (11)、(12) より、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の比で表現する目詰まり指数 [S (ー)] ($S = A / A_0$) は、次式 (5) により計算できる。

$$S = [\eta_b \cdot (Q_b - Q_f / 2) \cdot \Delta P_{b0}' / \eta_{b0} / (Q_{b0} - Q_{f0} / 2) / \Delta P_{b0}']^{0.5} \quad \text{…式 (5)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

η_b : 中空系を通過する血液の粘度 (Pa · sec)

η_{b0} : プライミング時のプライミング液の粘度 (Pa · sec)

Q_b : フィルタに流入する血液の流速 (ml/min)

Q_{b0} : プライミング時にフィルタに流入するプライミング液の流速 (ml/min)

Q_f : 濾過流速 (ml/min)

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

$\Delta P_{b0}'$: 中空系の両端の圧力差 (この場合は $P_a - P_v$ に相当) (mmHg)

ΔP_{b0} : プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

【0067】

このように、流量情報、測定された圧指標、生体情報 (粘度情報など) を用いて、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の比で表現する目詰まり指数やフィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数を算出する。これにより、フィルタの目詰まり指数の算出式の補正係数 (K 、 K') に含まれる誤差の影響をなくし、より正確に、圧指標に影響を及ぼす要因 (フィルタ構造、血液浄化装置、血液浄化回路、流量、生体因子) に関係なく、フィルタの目詰まりを監視することが可能となる。

【0068】

この実施の形態において、パラメータ R_0 、 N 、 I は、フィルタの種類によって規定され、各パラメータは以下の通り収集される。

R_0 、 N 、 I : 手入力される。

Q_b : 血液浄化装置により測定され、リアルタイムに連続的に自動入力される

$\Delta P_{b0}' (= P_a - P_v)$: 血液浄化装置又は圧情報収集装置により測定され、リアルタイムに連続的に自動入力される。

Ht : 連続的クリットラインモニタにより測定され、リアルタイムに連続的に自動入力される。

TP : 血中蛋白濃度 (g/dl) (1日数回、血液検査により計測して、値を手入力する)。

なお、入力の方法については、上記の方法に特に制限されない。

【0069】

(フィルタの横方向の目詰まり指数 [f (%)] の算出)

10

20

30

40

50

公知の迷宮細孔理論によると、フィルタの中空系側壁の細孔を流体が層流で流れる場合には、ハーゲン・ポアズイユの法則式（式（22））が次式のごとく成り立つ。

$$Q = \pi \cdot r^4 \cdot \Delta P_w / 8 \eta_w l \quad \cdots \text{式 (22)}$$

$$A = \pi r^2 \quad \cdots \text{式 (23)}$$

$$l = \tau \cdot \Delta X \quad \cdots \text{式 (24)}$$

$$Q = Q_f / (6 \cdot 10^7 \cdot A_k \cdot A_m / \pi r^2) \quad \cdots \text{式 (25)}$$

$$\Delta P_w = 133 \cdot 3 \cdot \Delta P_w' \quad \cdots \text{式 (26)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q ：細孔を通過する流体の流速（ m^3 / min ）

Q_f ：濾過速度（ ml / min ）

r ：中空系細孔の半径（ m ）

l ：中空系の有効長（ m ）

τ ：曲路率（—）

ΔX ：膜厚（ m ）

ΔP_w ：細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差（ Pa ）

$\Delta P_w'$ ：細孔の血液側端と廃液側端との間の圧力差（ mmHg ）

η_w ：細孔を通過する流体の粘度（ $\text{Pa} \cdot \text{sec}$ ）

A ：中空系細孔の断面積（ m^2 ）

A_0 ：目詰まりを起していない状態の中空系細孔の断面積（ m^2 ）

A_k ：単位膜面積に対する細孔断面積の割合（—）

A_m ：膜面積（ m^2 ）

【0070】

また、 $\Delta P_w'$ は、実際に濾過に寄与する圧力（有効濾過圧）であり、血液側に存在する膜不透過物質による浸透圧（ $\sigma \Delta \Pi$ ）を考慮した式（27）から求めたTMP（trans membrane pressure）であることが望ましい。TMPとは、濾過に寄与する圧力を意味する膜間圧差である。このTMPは、フィルタの目詰まりに伴い上昇するため、単に濾過に寄与する圧力を意味するだけでなく、フィルタの目詰まりを評価する指標として利用される。

$$\text{TMP} = (\text{Pa} + \text{Pv}) / 2 - (\text{Pf1} + \text{Pf2}) / 2 - \sigma \Delta \Pi \quad \cdots \text{式 (27)}$$

$\Delta \Pi$ ：蛋白質による膠質浸透圧（ mmHg ）

σ ：Stavermanの反発係数（膜を透過できない溶質の割合）（—）

【0071】

上記式（22）から（26）より、中空系細孔の断面積 a （ m^2 ）は、次式（28）により計算できる。

$$a = [10^{-9} \cdot \pi^2 \cdot r^2 \cdot \tau \cdot \Delta X \cdot \eta_w \cdot Q_f / A_k / A_m / \Delta P_w']$$

0.5

…式（28）

【0072】

上記式（28）より、目詰まりを起していない状態の中空系内腔の断面積 a_0 （ m^2 ）は、次式（29）により計算できる。

$$a_0 = [10^{-9} \cdot \pi^2 \cdot r_0^2 \cdot \tau \cdot \Delta X \cdot \eta_{w0} \cdot Q_{f0} / A_k / A_m / \Delta P_{w0}']^{0.5} \quad \cdots \text{式 (29)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q_{f0} ：プライミング時の濾過流速（ ml / min ）

r_0 ：目詰まりを起していない状態の中空系細孔の半径（ m ）

τ ：曲路率（—）

ΔX ：膜厚（ m ）

$\Delta P_{w0}'$ ：プライミング時の中空系両端の圧力差（ mmHg ）

10

20

30

40

50

η_{w0} : プライミング液の粘度 (Pa・sec)

a_0 : 目詰まりを起こしていない状態の中空系細孔の断面積 (m^2)

A_k : 単位膜面積に対する細孔断面積の割合 (—)

A_m : 膜面積 (m^2)

【0073】

また、目詰まりを起こしていない状態の中空系内腔の断面積 a_0' (m^2) は、次式 (30) によっても計算できる。

$$a_0' = \pi \cdot r_0^2 \quad \cdots \text{式 (30)}$$

ここで、 r_0 は目詰まりを起こしていない状態の中空系細孔の半径 (m) を示す。

【0074】

上記式 (29) と (30) とで計算した a_0 (m^2) と a_0' (m^2) とは理論上は一致するはずであるが、フィルタの一般的な構造情報と実際に使用するフィルタの構造情報との間の誤差、圧測定時の誤差 (血液浄化回路の圧損など) などの影響で、実際は一致しない。このため、次式 (31) で示す補正係数 k (—) を設定する必要がある。

$$a_0' = k^{0.5} \cdot a_0 \quad \cdots \text{式 (31)}$$

【0075】

ここで、フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 f (%) は、次式 (32) により計算できる。

$$f = 100 (1 - a / a_0) \quad \cdots \text{式 (32)}$$

【0076】

上記式 (31)、(32) より、フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 f (%) は、次式 (33) により計算できる。

$$f = 100 (1 - k^{0.5} \cdot a / a_0') \quad \cdots \text{式 (33)}$$

【0077】

上記式 (28)、(30)、(33) より、フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 f (%) は、次式 (3) により計算できる。

$$f = 100 [1 - (10^{-9} \cdot k \cdot \tau \cdot \Delta X \cdot \eta_w \cdot Q_f / r_0^2 / A_k / A_m / \Delta P_w)^{0.5}] \quad \cdots \text{式 (3)}$$

【0078】

上記式 (29) から (31) より、上記式 (3) の補正係数 k (—) は、次式 (34) により計算できる。

$$k = 10^9 \cdot r_0^2 \cdot A_k \cdot A_m \cdot \Delta P_{w0}' / \tau / \Delta X / \eta_{w0} / Q_{f0} \quad \cdots \text{式 (34)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

r_0 : 目詰まりを起こしていない状態の中空系細孔の半径 (m)

τ : 曲路率 (—)

ΔX : 膜厚 (m)

$\Delta P_{w0}'$: プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

η_{w0} : プライミング液の粘度 (Pa・sec)

a_0 : 目詰まりを起こしていない状態の中空系細孔の断面積 (m^2)

A_k : 単位膜面積に対する細孔断面積の割合 (—)

A_m : 膜面積 (m^2)

【0079】

上記式 (3) には、フィルタの構造情報のパラメータ (目詰まりを起こしていない状態の中空系細孔の半径、単位膜面積に対する細孔断面積の割合、膜面積) を含むため、フィルタの構造情報がない場合には、目詰まり指数を計算できない。そこで、次式 (35) によって計算される補正係数 K' (—) を設定することにより、次式 (35) と上記式 (3) より、フィルタの血液の流れ易さの低下の程度を中空系内腔の断面積の減少率で表現する目詰まり指数 F (%) は、フィルタの構造情報のパラメータを含まない次式 (4) により

計算できる。

$$k' = 10^{-9} \cdot k \cdot r \cdot \Delta X / r_0^2 / A_k / A_m \quad \dots \text{式 (35)}$$

$$f = 100 [1 - (k' \cdot \eta_w \cdot Q_f / \Delta P_w')^{0.5}] \quad \dots \text{式 (4)}$$

【0080】

上記式(34)、(35)より、上記式(4)の補正係数 k' (-)は、次式(36)により計算できる。

$$k' = \Delta P_{w0}' / \eta_{w0} / Q_{f0} \quad \dots \text{式 (36)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

Q_{b0} : プライミング時の中空系内を流れるプライミング液の流速 (ml/min)

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

$\Delta P_{b0}'$: プライミング時の中空系両端の圧力差 (mmHg)

【0081】

さらに、横方向の目詰まり指数 f の単位時間当たりの変化率 Δf (%/min)は次式(37)により計算できる。

$$\Delta f = df / dt \quad \dots \text{式 (37)}$$

ここで、 t は時間(min)である。

【0082】

(フィルタの横方向の目詰まり指数 $[s(-)]$ の算出)

上記式(28)、(29)より、フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数 $s(-)$ は次式(6)により計算できる。

$$s = (\eta_w \cdot Q_f \cdot \Delta P_{w0}' / \eta_{w0} / Q_{f0} / \Delta P_w')^{0.5} \quad \dots \text{式 (6)}$$

ここで、各パラメータの記号は以下のことを表す。

η_w : 廃液の粘度 (Pa·sec)

η_{w0} : プライミング時の廃液の粘度 (Pa·sec)

Q_f : 濾過流速 (ml/min)

Q_{f0} : プライミング時の濾過流速 (ml/min)

$\Delta P_w'$: 中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差 (mmHg)

$\Delta P_{w0}'$: プライミング時の中空系細孔の血液側端と廃液側端との圧力差 (mmHg)

【0083】

このように、流量情報、測定された圧指標、生体情報(粘度情報など)を用いて、フィルタの濾過のし易さの低下の程度を中空系細孔の断面積の比で表現する目詰まり指数を算出する。これにより、フィルタの目詰まり指数の算出式の補正係数(k 、 k')に含まれる誤差の影響をなくし、より正確に、圧指標に影響を及ぼす要因(フィルタ構造、血液浄化装置、血液浄化回路、流量、生体因子)に関係なく、フィルタの目詰まりを監視することが可能となる。

【0084】

この実施の形態において、パラメータ r_0 、 A_k 、 A_m 、 r 、 ΔX は、フィルタの種類によって規定され、各パラメータは以下の通り収集される。

r_0 、 A_k 、 A_m 、 r 、 ΔX : 手入力される。

Q_f : 血液浄化装置により設定され、リアルタイムに連続的に自動入力される。

η_w : 1日数回、廃液の粘度を粘度計により計測して、その検査結果を手入力する。

$\Delta P_w'$: $\sigma \Delta \Pi$ 以外の項は血液浄化装置又は圧情報収集装置により測定され、リアルタイムに連続的に自動入力される。 $\sigma \Delta \Pi$ は、1日数回、血液の膠質浸透圧を膠質浸透圧計により計測して、その検査結果を手入力するか、1日数回、血中アルブミン濃度 A_{lb} 及びグロブリン濃度 G_{lob} を測定し、以下の式(38)で近似計算した値を手入力する。

$$\Delta \Pi = 5.54 A_{lb} + 1.43 G_{lob} \quad \dots \text{式 (38)}$$

$\Delta \Pi$: 蛋白質による膠質浸透圧 (mmHg)

A_{lb} : 血中アルブミン濃度 (g/dl)

G_{lob} : グロブリン濃度 (g/dl)

σ : Stavermanの反発係数(膜を透過できない溶質の割合) (-)

10

20

30

40

50

なお、入力の方法については、上記の方法に特に制限されない。

【0085】

上述したように、式(1)から(6)に基づいて目詰まり指数を求めることにより、圧指標に影響を及ぼす因子の有無に拘わらず、正確にフィルタの目詰まりを監視することができる。ここで、フィルタ構造情報(中空系径、中空系有効長、膜面積、膜厚、開孔率、曲路率、細孔径など)を考慮することにより、フィルタの種類の違いによる圧指標の影響を除去することができる。また、流量情報(血液流量、濾過流量、透析流量など)を考慮することにより、流量による圧指標の影響を除去することができる。また、測定された圧指標(P_a 、 P_v 、 P_{f1} 、 P_{f2})と生体情報[粘度情報(η_b 、 η_w)など]とを統合することにより、生体因子による圧指標の影響を除去することができる。

10

【0086】

さらに、目詰まり指数の中に、プライミング時の圧指標、粘度情報、及び流量情報より算出される係数(K 、 k)を設定することにより、フィルタの構造情報に含まれる誤差(実際に使用するフィルタの構造情報と公表されている標準値との差)や圧測定値に関する血液浄化回路の影響などを補正する。

【0087】

さらに、目詰まり指数の中に、プライミング時の圧指標、粘度情報、及び流量情報より算出される係数(K' 、 k')を設定することにより、フィルタの種類の違いによる圧指標の影響、圧測定値に関する血液浄化回路の影響などを補正することができ、フィルタの構造情報が不明な場合にも目詰まり指数を求めることが可能となる。

20

【0088】

この目詰まり指数を算出することにより、従来の圧指標では不可能であった、種類の異なったフィルタ、血液浄化装置、血液浄化回路を用いて、様々な流量設定においての、各種病態の患者に対する血液浄化療法時のフィルタの目詰まり状況を一つの指標で表現し、比較検討することが可能となる。

【0089】

この目詰まり指標を用いることにより、従来の圧指標では不可能であった以下の効果が期待できる。

1) 経験に左右されにくい安全な血液浄化療法が可能となる。

この目詰まり指数を用いることにより、経験の少ない医療スタッフでも、目詰まりの状況を簡単に把握することができ、また、経験の豊富な医療スタッフが、新しい種類のフィルタを初めて使用する際にも目詰まりの状況を簡単に把握することができる。リアルタイムに目詰まり指数を算出することにより、フィルタの目詰まりに対応した迅速な処置(抗凝固剤の増量、血液流量の変化)が可能となる。

30

【0090】

2) 多施設での情報収集・交換が可能となる。

血液浄化装置や血液浄化回路が異なる施設で、共通の指標による目詰まりに関するフィルタの性能評価や施行条件の評価が可能となり、フィルタの開発や至適施行条件の設定に関する情報を収集することができる。

【0091】

3) 自動化への基本ステップとなる。

血液浄化装置による血液浄化療法の自動化を目指す場合、あらゆる影響因子を統合した目詰まり指数という一つの指標で目詰まりの程度を表現できれば、簡単に目詰まりをコントロールすることが可能となる。

40

【0092】

TMPについては、上式(27)及び以下の式(39)から式(48)を用いることができる。TMPをどの式で求めるかはその目的により適宜決定することができる。

【0093】

$$TMP1 = (P_a + P_v) / 2 - (P_{f1} + P_{f2}) / 2 \quad \dots \text{式(39)}$$

この式(39)(図4におけるb)では、フィルタ中央部のTMPを表現している。

50

【0094】

$$TMP2 = (Pa + Pv) / 2 - Pf1 \quad \cdots \text{式(40)}$$

この式は、血液濾過、血液濾過透析、血漿交換装置の臨床的定義式である。また、この式(40)(図4におけるc)は、フィルタの中央部の血液側の圧と血液流入部の濾過圧との差を表したものである。

【0095】

$$TMP3 = (Pa + Pv) / 2 - Pf2 \quad \cdots \text{式(41)}$$

この式(図4におけるd)は、式(40)においてPf測定部位を血液流出部としたものである。

【0096】

$$TMP4 = Pa - Pf1 \quad \cdots \text{式(42)}$$

この式(図4におけるe)は、1世代前の血液濾過、血液濾過透析、血漿交換装置の臨床的定義式であり、血液流入部のTMPのみを表現している。

【0097】

$$TMP5 = Pv - Pf1 \quad \cdots \text{式(43)}$$

この式(図4におけるf)は、血液透析装置の定義式である。またこの式は、フィルタの血液流出部の血液側の圧と血液流入部の濾過圧との差を表現したものである。

【0098】

$$TMP6 = Pv - Pf2 \quad \cdots \text{式(44)}$$

この式(図4におけるg)は、血液流出部のTMPのみを表現している。

【0099】

$$TMP7 = Pa - (Pf1 + Pf2) / 2 \quad \cdots \text{式(45)}$$

この式(図4におけるh)は、フィルタの血液流入部の血液側の圧と中央部の濾過圧との差を表現している。

【0100】

$$TMP8 = Pv - (Pf1 + Pf2) / 2 \quad \cdots \text{式(46)}$$

この式(図4におけるi)は、フィルタの血液流出部の血液側の圧と中央部の濾過圧との差を表現している。

【0101】

実際に、フィルタの細孔を物質が通過するために寄与する濾過圧(有効濾過圧)を正確に表すためには、上記TMPにさらに血液の膠質浸透圧情報を組み合わせて求めることが望ましい。特に、式(39)(図4のb)、式(42)(図4のe)、式(44)(図4のg)については、血液の膠質浸透圧情報を組み合わせて、それぞれ式(27)(図4のj)、式(47)(図4のk)、式(48)(図4のl)とすることにより、実際に物質が動くために寄与する濾過圧(有効濾過圧)を表すことができる。

$$TMP9 = (Pa + Pv) / 2 - (Pf1 + Pf2) / 2 - \sigma \Delta \Pi \quad \cdots \text{式(27)}$$

$\Delta \Pi$: 蛋白質による膠質浸透圧(mmHg)、 σ : S t a v e r m a n の反発係数(膜を透過できない溶質の割合(一))

この式(図4におけるj)は、フィルタの中央部における有効濾過圧を表現している。フィルタの中央部で実際に濾過に寄与する圧力(有効濾過圧)は、血液側に存在する膜不透過物質による浸透圧($\sigma \Delta \Pi$)を考慮したこの式から求める。

【0102】

$$TMP10 = Pa - Pf1 - \sigma \Delta \Pi \quad \cdots \text{式(47)}$$

この式(図4におけるk)は、フィルタの血液流入部の有効濾過圧を表現している。血液流入部で実際に濾過に寄与する圧力(有効濾過圧)は、血液側に存在する膜不透過物質による浸透圧($\sigma \Delta \Pi$)を考慮したこの式から求める。

【0103】

$$TMP11 = Pv - Pf2 - \sigma \Delta \Pi \quad \cdots \text{式(48)}$$

この式(図4におけるl)は、フィルタの血液流出部の有効濾過圧を表現している。血液流出部で実際に濾過に寄与する圧力(有効濾過圧)は、血液側に存在する膜不透過物質に

10

20

30

40

50

よる浸透圧 ($\sigma \Delta \Pi$) を考慮したこの式から求める。

【0104】

式(27)では、式(47)で得られる値と式(48)で得られる値との平均値を算出することになる。この値は、フィルタにおける代表的なTMPである。したがって、これを式(3)、(4)、(6)に用いて横方向の目詰まり指数を算出する。なお、式(46)で得られる値と式(47)で得られる値との平均値に制限されず、フィルタのTMPの代表値であれば、別の方法により得られたTMP値を用いても良い。このように血液膠質浸透圧情報を組み合わせて求めることにより、フィルタの横方向の目詰まりを正確に把握することができる。

【0105】

血液透析や血液濾過透析を行っている際には、血液側から廃液(透析液)側への濾過(正濾過)が行われる。この場合、フィルタの血液流出部付近において、有効圧力差が逆転し、透析液が血液側へ濾過される逆濾過現象が生じることがある(図5における斜線部)。この逆濾過現象は、溶質透過性の高いフィルタほど起こり易くなる。最近、低分子蛋白の除去に有利な溶質透過性の高いフィルタを使用するようになり、逆濾過現象が生じ易くなっている。

【0106】

逆濾過が生じると、透析液中に含まれるエンドトキシンなどの有害物質が血液中へ混入し、発熱などの害を患者に及ぼす危険性がある。しかしながら、逆濾過によって、膜の目詰まりを防止することや、物質の交換を促進することも可能であり、この逆濾過を積極的に利用した新しいタイプの血液濾過透析(push and pull血液濾過透析、隔壁ダイアライザによる血液濾過透析、セミネフロン血液濾過透析、スーパーフラックス血液濾過透析など)も行われるようになってきている。

【0107】

有効濾過圧を示す上記式(27)、式(47)、式(48)を用いたTMPを採用することにより、逆濾過現象も含めて正確にフィルタの横方向の目詰まりを把握することができ、適切に対処することが可能となる。

【0108】

本実施の形態のように、血液流入部の圧力、血液流出部の圧力、血液流入部の濾過圧、及び血液流出部の濾過圧からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力(本実施の形態では4つ)を測定することにより、上記逆濾過現象を、非侵襲的に、連続的に、リアルタイムに、正確に、詳細に把握することが可能となる。これにより、抗凝固剤の投与量を適切に調整し、血液の流速の設定を変更することが可能となる。

【0109】

次に、本発明の方法を実現するベッドサイドシステムについて説明する。図6に示すベッドサイドシステム6は、連続的クリットラインモニタ64からの情報及びフィルタ目詰まり監視装置61からの情報に基づいて血液の流速や薬剤の投与量を調整するように構成されている。

【0110】

このベッドサイドシステム6は、血液浄化のためのフィルタ621の目詰まりを監視するフィルタ目詰まり監視装置61と、患者63からの種々の情報を格納・制御・表示する連続的クリットラインモニタ64と、フィルタ目詰まり監視装置61からの情報に基づいて血液浄化処理を行うと共に、患者に投与する薬剤の量を調整し、血液の流速を調整する血液浄化装置62とから主に構成されている。

【0111】

フィルタ目詰まり監視装置61は、図6に示すように、フィルタ621における圧を測定する圧測定部612と、連続クリットラインモニタ64からの情報、圧測定部612からの圧情報、血液浄化装置からの流速情報、及びその他の情報(粘度情報、蛋白濃度情報、膠質浸透圧情報、フィルタの構造情報)からフィルタの目詰まり指数を算出する演算部611と、フィルタの目詰まり指数や演算に用いた種々の情報を格納するメモリ613と、

10

20

30

40

50

フィルタの目詰まり指数や演算に用いた種々の情報を表示する表示部615とから主に構成されている。

【0112】

血液浄化装置62は、図6に示すように、フィルタ621と、フィルタ621の前段に設けられた血液流入部ドリップチャンバ626と、フィルタ621の後段に設けられた血液流出部ドリップチャンバ627と、血液流入部ドリップチャンバ626の前段における血液の循環路632に設けられたロータリーポンプ625と、フィルタ621のカプラに取り付けられたチューブ628、631に配設された廃液の流速を調整するロータリーポンプ630、629及び循環路632に配設されたロータリーポンプ625の血液の流速をフィルタ目詰まり監視装置61の情報に基づいて制御する流速制御部622と、循環路632に抗凝固剤などの薬剤を投与する薬剤投与部624と、フィルタ目詰まり監視装置61の情報に基づいて循環路632に投与する薬剤投与量を制御する薬剤投与量制御部623とから主に構成されている。

10

【0113】

上記構成を有するベッドサイドシステムの動作について説明する。

血液は、患者63から循環路632により、血液浄化装置62に装着されたフィルタ621を介して患者63に帰還する。血液浄化装置62においては、血液流入部ドリップチャンバ626における圧力 P_a 、血液流出部ドリップチャンバ627における圧力 P_v 、フィルタ621の血液流入部側のカプラにおける圧力 P_{f1} 、及びフィルタ621の血液流出部側のカプラにおける圧力 P_{f2} がフィルタ目詰まり監視装置61の圧測定部612で測定される。ここでは、血液流入部ドリップチャンバ626における圧力 P_a はフィルタの血液流入部の圧力に相当し、血液流出部ドリップチャンバ627における圧力 P_v はフィルタの血液流出部の圧力に相当し、フィルタ621の血液流入部側のカプラにおける圧力 P_{f1} はフィルタの血液流入部の濾過圧に相当し、フィルタ621の血液流出部側のカプラにおける圧力 P_{f2} はフィルタの血液流出部の濾過圧に相当する。

20

【0114】

これらの圧力は、圧測定部612から演算部611に出力される。演算部611では、圧測定部612からの圧情報、連続クリットラインモニタ64からの患者情報、外部からの粘度情報、蛋白濃度情報、膠質浸透圧情報、フィルタの構造情報、血液浄化装置62からの流速情報に基づいてフィルタ目詰まり指数を算出する。フィルタの縦方向の目詰まり指数については、連続的クリットラインモニタ64からのHt値及び臨床検査から得られたTP値から算出された血液粘度情報と、フィルタの構造情報と、圧測定部612からの圧情報と、血液浄化装置62から得られる流速情報との少なくとも2つを用いて上記式(1)、(2)、(5)から算出する。なお、血液粘度を決定するHt値は、連続的クリットラインモニタ64を用いて連続的に収集することが可能である。一方、フィルタの横方向の目詰まり指数については、臨床検査から得られた廃液粘度情報と、圧測定部612からの圧情報及び臨床検査から得られる血液膠質浸透圧情報から算出されるTMPと、フィルタの構造情報と、血液浄化装置62から得られる流速情報との少なくとも2つを用いて上記式(3)、(4)、(6)から算出する。

30

【0115】

演算部611で求められたフィルタ目詰まり指数は、制御部614に出力される。制御部614は、血液浄化装置62の流速制御部622及び薬剤投与量制御部623を制御する。流速制御部622においては、フィルタ目詰まり指数に基づいて循環路632内を循環する血液の流速を制御する。例えば、フィルタ目詰まり指数と血液の流速とを対応付けたテーブルに基づいて最適な血液の流速を設定し、その流速情報をロータリーポンプ625に出力する。ロータリーポンプ625は、流速制御部622からの流速情報に基づいて血液の流速を調整する。

40

【0116】

また、流速制御部622は、フィルタ目詰まり指数に基づいてフィルタ621のチューブ628、631を通る廃液の流速を制御する。例えば、フィルタ目詰まり指数と廃液の流

50

速とを対応付けたテーブルに基づいて最適な廃液の流速を設定し、その流速情報をロータリーポンプ630、629にそれぞれ出力する。ロータリーポンプ630、629は、流速制御部622からの流速情報に基づいて廃液の流速を調整する。このとき、流速制御部622は、ロータリーポンプ630、629を同等に制御しても良く、フィルタ621の目詰まり状況(TMP9~11を用いて判断可能)に応じて個々に制御しても良い。

【0117】

薬剤投与量制御部623では、フィルタ目詰まり指数に基づいて循環路632に投与する薬剤投与量を制御する。例えば、フィルタ目詰まり情報と薬剤投与量とを対応付けたテーブルに基づいて最適な薬剤投与量を設定し、その薬剤投与量情報を薬剤投与部624に出力する。薬剤投与部624は、薬剤投与量制御部623からの薬剤投与量情報に基づいて薬剤投与量を調整し、調整後の薬剤投与量で循環路632に薬剤を投与する。

10

【0118】

具体的には、フィルタの縦方向の目詰まり指数Fが増加したとき、及び／又は縦方向の目詰まり指数Sが減少したときには、薬剤投与量制御部623において、抗凝固剤の投与量を増加するように設定し、この投与量で抗凝固剤を循環路632に投与するように薬剤投与部624を制御する。また、流速制御部622において、血液の流速を上げるように設定し、この流速で血液を循環させるようにロータリーポンプ625を制御する。これにより、フィルタの目詰まりの進展を防ぎ、フィルタが詰まるまでの時間を延ばすことができる。さらに、血液浄化を終了するために回路内の血液を患者へ戻し終わった時のフィルタ内の血液の残存(残血)が生じることや、急激な目詰まりによって回路内の血液を患者へ戻すことができなくなる(血液の回収不能)による失血を防止することができる。

20

【0119】

フィルタの横方向の目詰まり指数fが増加したとき、及び／又は縦方向の目詰まり指数sが減少したときには、薬剤投与量制御部623において、抗凝固剤の投与量を増加するように設定し、この投与量で抗凝固剤を循環路632に投与するように薬剤投与部624を制御する。また、流速制御部622において、廃液の流速を下げるように設定し、この流速で廃液を濾過するようにロータリーポンプ630、629を制御する。これにより、単位時間当たりの濾過能力を低下させてフィルタが詰まるまでの時間を延ばすことができる。なお、ここでは、廃液の流速を下げる制御を行う場合について説明しているが、状況に応じて廃液の流速を上げる制御をしても良い。

30

【0120】

このように、本実施の形態におけるベッドサイドシステムは、本実施の形態におけるフィルタ目詰まり指数の算出やフィルタ目詰まりの監視などをリアルタイムにベッドサイドで行うことができる。また、このベッドサイドシステムにおいては、ベッドサイドで収集・分析した情報を蓄積し、血液・廃液の流速や薬剤投与量の調整などに利用することができる。

【0121】

ベッドサイドシステムやフィルタ目詰まり監視装置の構成については、図6に示した構成に限定されない。すなわち、フィルタ目詰まり指数を上記式(1)~式(6)で求めることができ、その情報に基づいて血液浄化に関する制御を行うことができる範囲内において装置構成を種々変更して実施することができる。

40

【0122】

次に、本発明の効果を明確にするために行った実施例について説明する。図7は、持続的血液濾過施行時の縦方向の目詰まり指数(F)の推移を示す図である。ここでは、血液浄化装置KM-8600P(クラレメディカル社製、商品名)、血液浄化回路KPD-8610(クラレメディカル社製、商品名)、フィルタ(持続緩徐式血液濾過器)APF-06S(旭メディカル社製、商品名)を用いた。F(%)は、持続的血液濾過を行った際の式(2)によって算出した。

【0123】

図7から分かるように、徐々に進行する縦方向の目詰まりが、19:00頃より急速に進

50

んでいる。このように、目詰まり指数（F）の推移を監視することにより、縦方向の目詰まりの進行状況を把握することが可能となる。

【0124】

図8は、持続的血液濾過施行時の横方向の目詰まり指数（f）の推移を示す図である。ここでは、血液浄化装置KM-8600P（クラレメディカル社製、商品名）、血液浄化回路KPD-8610（クラレメディカル社製、商品名）、フィルタ（持続緩徐式血液濾過器）APF-06S（旭メディカル社製、商品名）を用いた。f（%）は、持続的血液濾過を行った際の式（4）によって算出した。

【0125】

図8から分かるように、目詰まり指数fが上昇してきたため、図中（1）の時点で抗凝固剤（メシル酸ナファモスタット）の投与量を一時的に20mg/hrから25mg/hrへ増量したところ、fの増加は抑えられた。その後、再度fの増加がみられたため、（2）の時点で抗凝固剤（メシル酸ナファモスタット）の投与量を20mg/hrから25mg/hrへ増量し、（3）の時点で新たな抗凝固剤（低分子ヘパリン）100U/hrを投与した。これにより、fは減少傾向がみられた。しかし、全身状態の悪化に伴い尿量が減少してきたため、体内の有害物質の除去量を増やすために（4）の時点で濾過流量を増加させたところ、フィルタの横方向の目詰まりの急激な進展（fの急速な増加）が見られた。

このように横方向の目詰まり指数を監視することにより、抗凝固剤の投与量の調節などを適切に行うことが可能となる。

【0126】

図9は、血液流速の変化に伴う圧指標Pa-Pvの変化と縦方向の目詰まり指数（F）の変化とを説明するための図である。ここでは、血液浄化装置KM-8600P（クラレメディカル社製、商品名）、血液浄化回路KPD-8610（クラレメディカル社製、商品名）、フィルタ（持続緩徐式血液濾過器）APF-06S（旭メディカル社製、商品名）を用いた。図9においては、持続的血液濾過開始後に、血液流速100ml/min、濾過流速15ml/minとして安定した時期（A）の圧指標Pa-Pvと式（2）によって算出された縦方向の目詰まり指数F（%）と、血液流速のみ80ml/minへ減少させた直後（B）の圧指標Pa-Pvと式（2）によって算出された縦方向の目詰まり指数F（%）とを示した。

【0127】

血液流速を変化させた直後（B）と血液流速を変化させる直前（A）の間では、フィルタの目詰まりの程度は同じであると考えられる。図9から分かるように、血液流速を減らしても目詰まり指数Fは変化しないが、圧指標Pa-Pvは減少する。このように流速が変わると圧指標のみではフィルタの目詰まりを正確に監視することが難しいことがあり、本発明における目詰まり指数は、目詰まりの状態を監視するためのパラメータとしてより適していることが分かる。

【0128】

図10においては、血液流速100ml/min、濾過流速15ml/minで、血清総蛋白濃度7.0g/dlの患者に対して、持続的血液濾過を施行した際の圧指標Pa-Pvと式（2）によって算出された縦方向の目詰まり指数F（%）との関係を表すシミュレーション曲線を示す。ここでは、血液浄化装置ACH-10（旭メディカル社製、商品名）、血液浄化回路CHF-400N（旭メディカル社製、商品名）、フィルタ（持続緩徐式血液濾過器）APF-06S（旭メディカル社製、商品名）を用いた。図10から分かるように、圧指標Pa-Pvが50mmHgの場合において、ヘマトクリット値が20%ではFは31.1%となるが、ヘマトクリット値が40%ではFは13.4%となる。

【0129】

このように、圧指標Pa-Pvのみを監視していても、生体情報（血液粘度に影響する因子）が変化した場合には、正確なフィルタの目詰まりの評価ができない可能性があることがわかる。図9及び図10より、圧指標Pa-Pvは、フィルタの目詰まり指数の監視用

10

20

30

40

50

のパラメータとしては十分でないことが分かった。図11は、持続的血液濾過施行時の横方向の目詰まり指数(s)の推移を示す図である。ここでは、血液浄化装置KM-8600P(クラレメディカル社製、商品名)、血液浄化回路KPD-8610(クラレメディカル社製、商品名)、フィルタ(持続緩徐式血液濾過器)APF-06S(旭メディカル社製、商品名)を用いた。

【0130】

図11においては、持続的血液濾過を行った際の式(6)によって算出された横方向の目詰まり指数s(%)の推移を示す。図中(5)の時点で抗凝固剤(メシル酸ナファモスタット)10mgを血液回路内へワンショットで投与し、持続投与量を20mg/hrから25mg/hrへ増量したところ、その後約4時間s値が抑えられた。

10

【0131】

このように横方向の目詰まり指数を監視することにより、抗凝固剤の投与量の調節などをより適切に行うことが可能となる。

【0132】

上述した実施例により、本発明における目詰まり指数F、f、sがフィルタの目詰まり状況を監視するためのパラメータとして適切であることが分かる。

【0133】

このように、本実施の形態に係る方法によれば、フィルタの目詰まりを早期に発見し、これにより過剰になることなく抗凝固剤の投与量を適切に調整し、血液の流速の設定を変更して、フィルタの目詰まりの進展を防ぐことが可能となる。また、血液浄化の施行可能時間(終了時期)を予測することも可能となり、医療スタッフによる血液浄化終了の準備をゆとりをもって行うことが可能となる。さらに、血液浄化終了時のフィルタ内における血液の残存(残血)による患者の失血を予防できるようになる。また、血球成分を強い陰圧により吸着し、血球の破壊(溶血など)を引き起こす危険性も減る。さらに、フィルタの目詰まりによる物質除去能(クリアランス)の低下を考慮した、より有効な施行条件の設定が可能となる。

20

【0134】

また、逆濾過現象を把握することにより、各フィルタの逆濾過現象を考慮した流速設定を行うことも可能となる。

【0135】

このように、フィルタの目詰まりの予防、逆濾過現象のコントロールができるようになり、より安全、経済的に血液浄化を行うことが可能となる。

30

【0136】

さらに、各フィルタの目詰まりの起こり方、逆濾過現象の評価が可能となり、この評価結果を、より目詰まりの起こりにくいフィルタの開発や、逆濾過現象をコントロールしたフィルタの開発に利用することができる。

【0137】

本発明は上記実施の形態に限定されず、種々変更して実施することが可能である。例えば、上記実施の形態における数値や材料については例示であり、それに限定されず、種々変更して実施することが可能である。

40

【0138】

本発明は上記血液浄化法のフィルタに限定されず、管状構造を有するものの目詰まりの評価に対して実施することが可能である。例えば、水の浄化装置、薬液の輸送管、水道管、印刷インクの導管、印刷インクのノズル、薬液の散布チューブなどである。

【0139】

【発明の効果】

以上説明したように本発明は、フィルタの血液流入部の圧力、血液流出部の圧力、血液流入部の濾過圧、及び血液流出部の濾過圧からなる群より選ばれた少なくとも2つの圧力を測定し、測定された圧力、流量情報、生体情報(粘度情報)、プライミング時の圧指標、粘度情報、及び流量情報から算出される補正係数、及びフィルタ構造に関する基本情報の

50

少なくとも2つを用いて縦方向と横方向のフィルタの目詰まり指数をそれぞれ算出するので、フィルタの縦方向及び／又は横方向の目詰まりを早期に発見し、過剰になることなく抗凝固剤の投与量を適切に調整し、血液の流速の設定を変更して、フィルタの目詰まりの進展を防ぐことが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a)は、血液浄化に使用されるフィルタの概略を示す図である。(b)は、フィルタの中空系の概略を示す図である。

【図2】フィルタの縦方向の目詰まりと横方向の目詰まりとを説明するための図である。

【図3】本発明の方法において使用する圧の測定部位を説明するための図である。

【図4】本発明の方法において使用する圧を説明するための図である。

10

【図5】逆濾過現象を説明するための図である。

【図6】本発明の方法を実現するためのベッドサイドシステムの概略構成を示す図である。

【図7】持続的血液濾過施行時の縦方向の目詰まり指数(F)の推移を示す図である。

【図8】持続的血液濾過施行時の横方向の目詰まり指数(f)の推移を示す図である。

【図9】血液流速の変化に伴う圧指標 $P_a - P_v$ の変化と縦方向の目詰まり指数(F)の変化とを説明するための図である。

【図10】持続的血液濾過を施行時の圧指標 $P_a - P_v$ と縦方向の目詰まり指数F(%)との関係を表すシミュレーション曲線を示す図である。

【図11】持続的血液濾過施行時の横方向の目詰まり指数(s)の推移を示す図である。

20

【符号の説明】

1, 32, 621 フィルタ

2, 30, 632 循環路

10 筐体

11 中空系

12, 112 細孔

111 中空系膜

113 中空系内腔

114 付着物質

31, 625, 629, 630 ロータリーポンプ

30

32a 血液流入部

32b 血液流出部

32c, 32d カプラ

33, 626 血液流入部ドリップチャンバ

34, 627 血液流出部ドリップチャンバ

6 ベッドサイドシステム

61 フィルタ目詰まり監視装置

62 血液浄化装置

63 患者

64 連続的クリットラインモニタ

40

611 演算部

612 圧測定部

613 メモリ

614 制御部

615 表示部

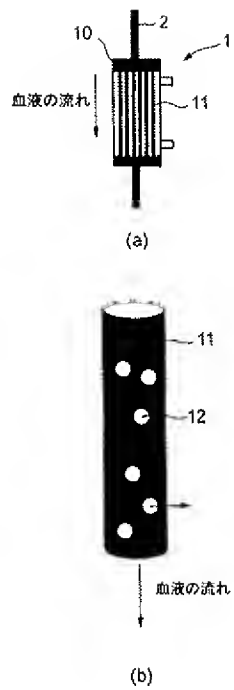
622 流速制御部

623 薬剤投与量制御部

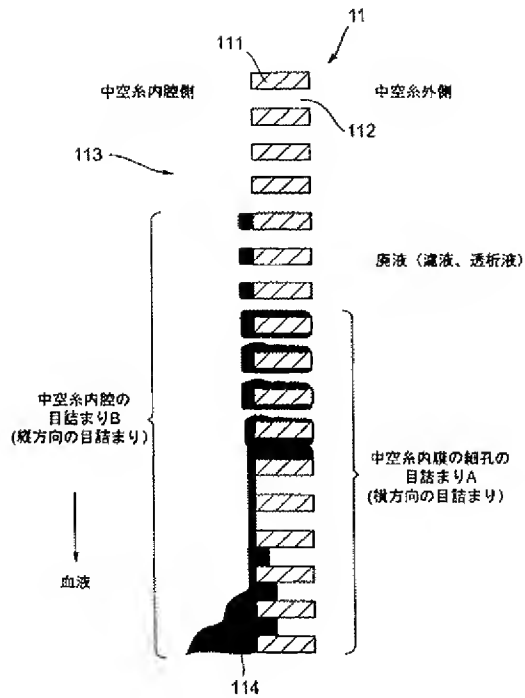
624 薬剤投与部

628, 631 チューブ

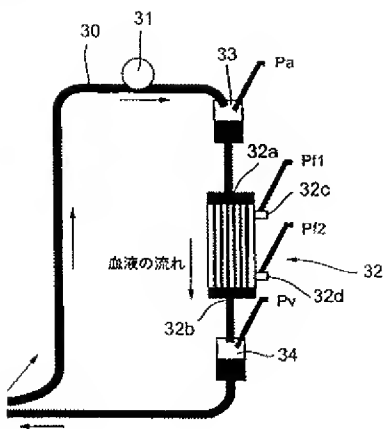
【図 1】



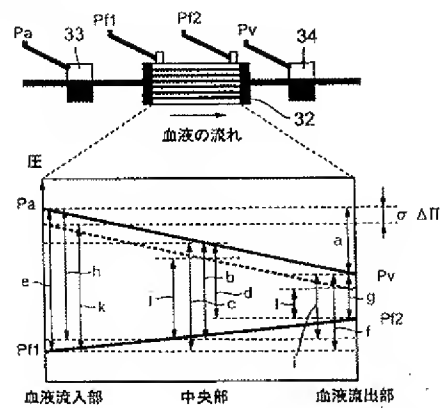
【図 2】



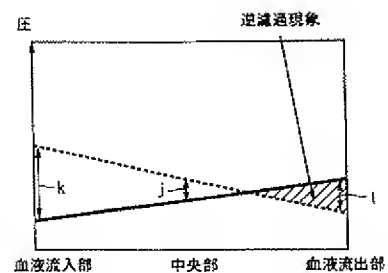
【図 3】



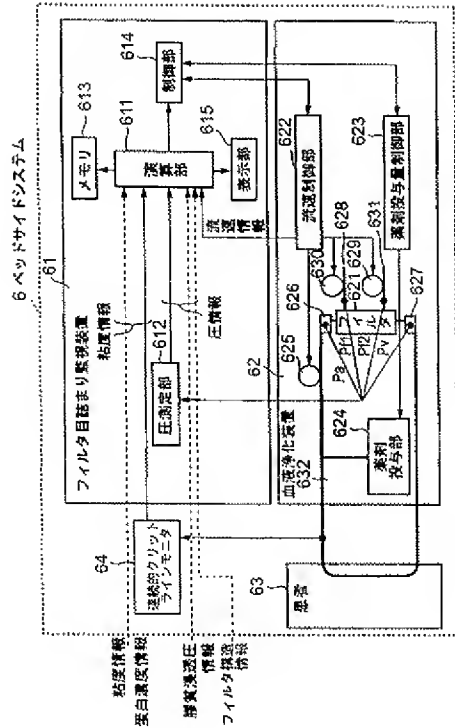
【図 4】



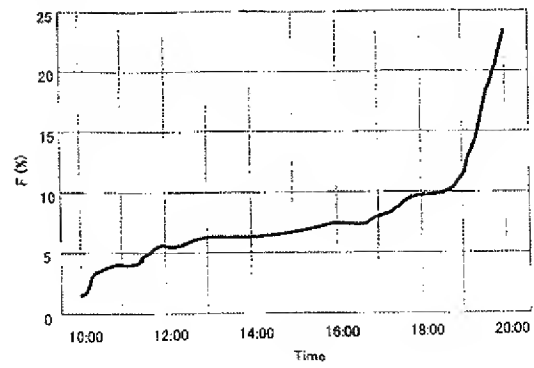
【図 5】



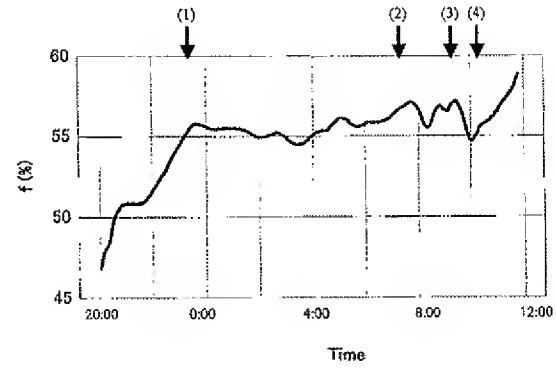
【図 6】



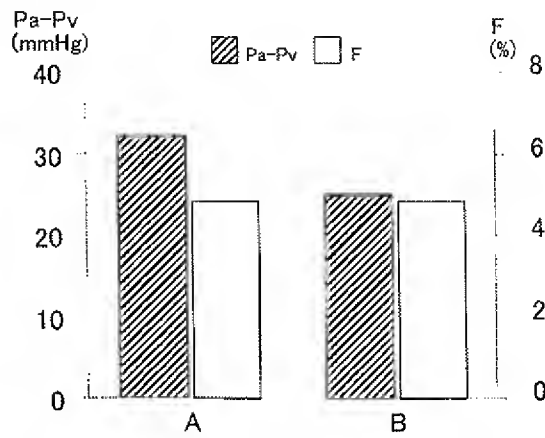
【図 7】



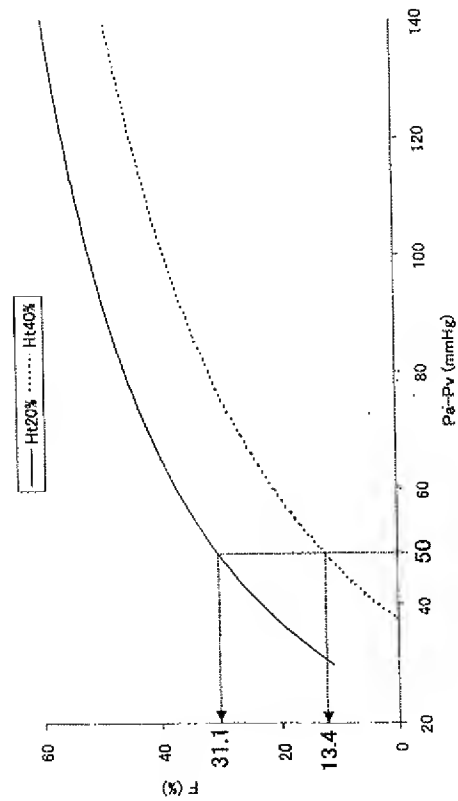
【図 8】



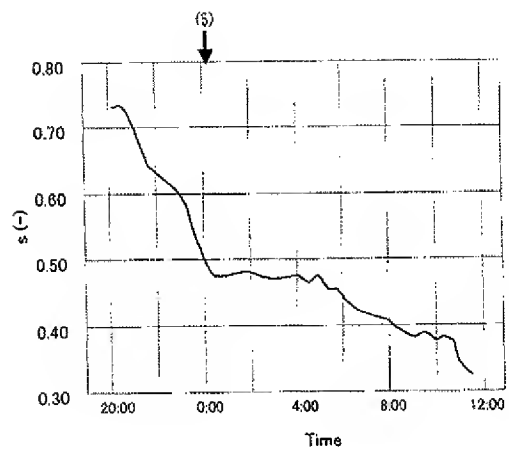
【図 9】



【図 10】



【図 11】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
B 0 1 D 65/10	B 0 1 D 61/14 5 0 0	
	B 0 1 D 63/02	
	B 0 1 D 65/10	
(74)代理人 100087789		
弁理士 津軽 進		
(74)代理人 100114753		
弁理士 宮崎 昭彦		
(74)代理人 100121083		
弁理士 青木 宏義		
(72)発明者 黒田 泰弘		
徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 徳島大学医学部附属病院内		
(72)発明者 岡久 稔也		
徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 徳島大学医学部附属病院内		
(72)発明者 大西 芳明		
徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 徳島大学医学部附属病院内		
Fターム(参考) 4C077 AA05 AA12 AA13 BB01 BB02 BB03 EE01 EE03 HH02 HH03		
HH13 JJ03 JJ04 JJ12 JJ16 JJ26 KK25 LL05		
4D006 GA07 HA01 KA41 LA06 MA01 PA01 PB09 PC41		